

副作用のため、免疫抑制剤の投与の制限を余儀なくされることは、治療上大きな支障となる。そのため、免疫抑制剤（サイクロスポリン、FK506）による高血圧や腎障害におけるバソプレッシンの作用についてノックアウトマウスを用いて検討を行ったが、ノックアウトマウスでもコントロールと同様の副作用の出現が見られた。この結果より、免疫抑制剤による高血圧・腎障害の発症にはバソプレッシン受容体拮抗薬は効果が期待できないものと考えられる。

バソプレッシンがインスリン分泌に影響を及ぼすことについては、既に昨年度報告しているが、さらに、バソプレッシンがグルカゴン分泌にも関与していることが明らかとなった。血糖調節においてバソプレッシンは、V1b 受容体を介してインスリン分泌・グルカゴン分泌調節を行いその他の因子とともに血糖の調節を行っているものと考えられる。

内分泌系に及ぼすバソプレッシンの影響としては、脳下垂体のACTHやコルチコステロン以外にアルドステロン等の副腎皮質ホルモンや副腎髄質ホルモン分泌にも関与していることが明らかとなった。

これらの結果は、V1a や V1b バソプレッシン受容体拮抗薬の薬物効果・副作用として薬物開発において重要な知見になるものと考えられる。以上のように遺伝子改変動物の解析により、新たな受容体の機能・薬物の効果が解明でき、ゲノム創薬への応用につながるものと考えられる。

E. 結論

今回の種々の疾患モデル、病態モデルの作成により、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体やバソプレッシン受容体を標的とする薬物効果・副作用が明らかとなり、受容体選択的薬物の臨床応用においてこれらの遺伝子改変動物は非常に有用と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koshimizu TA, He ML, Ueno S, Tanoue A, Yanagihara N, Stojilkovic SS, Tsujimoto G. Carboxy-terminal Splicing Enhances Physical Interactions between the Cytoplasmic Tails of Purinergic P2X Receptors. *Mol Pharmacol.* 2006; 69:1588-98.
- 2) Koshimizu TA, Nasa Y, Tanoue A, Oikawa R, Kawahara Y, Kiyono Y, Adachi T, Tanaka T, Kuwaki T, Mori T, Takeo S, Okamura H, Tsujimoto G. V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103:7807-12.
- 3) Itoh S, Yamada S, Mori T, Miwa T, Tottori K, Uwahodo Y, Yamamura Y, Fukuda M, Yamamoto K, Tanoue A, Tsujimoto G. Attenuated stress-induced catecholamine release in mice lacking the vasopressin V1b receptor. *AM J PHYSIOL-ENDOC M.* 2006; 291:E147-51.
- 4) Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A, Wu C, Mobley WC. TrkB binds and

- tyrosine-phosphorylates Tiam1, leading to activation of Rac1 and induction of changes in cellular morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103:10444-9.
- 5) Yamauchi J, Miyamoto Y, Sanbe A, Tanoue A. JNK phosphorylation of paxillin, acting through the Rac1 and Cdc42 signaling cascade, mediates neurite extension in N1E-115 cells. *Exp Cell Res.* 2006; 312:2954-61.
- 6) Tanaka Y, Nakamura K, Matsumoto S, Kimoto Y, Tanoue A, Tsujimoto G, Endo F. Gene expression profiles of homogentisate-treated Fah^{-/-} Hpd^{-/-} mice using DNA microarrays. *Mol Genet Metab.* 2006; 89: 203-209.
- 7) Hiroshima M, Aoyagi T, Fujiwara Y, Birumachi J, Shigematsu Y, Kiwaki K, Tasaki R, Endo F, Tanoue A. Hypermetabolism of fat in V1a vasopressin receptor knockout mice. *Mol Endocrinol.* 2007; 21:247-258.
- 8) Murabe M, Yamauchi Y, Fujiwara F, Hiroshima M, Sanbe A, Tanoue A. A novel embryotoxic estimation method of VPA using ES cells differentiation system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 352:164-169.
- 9) Sanbe A, Yamauchi J, Miyamoto Y, Kitagawa Y, Murabe M, Tanoue A. Interruption of CryAB-amyloid oligomer formation by HSP22. *J Biol Chem.* 2007; 282: 555-563.
- 10) Fujiwara Y, Hiroshima M, Sanbe A, Yamauchi J, Tsujimoto G, Tanoue A. Mutual regulation of vasopressin- and oxytocin-induced glucagon secretion in V1b vasopressin receptor knockout mice. *Journal of Endocrinology.* 2007; 192(2):361-9.
- 11) Miyamoto Y, Yamauchi J, Sanbe A, Tanoue A. Dock6, a Dock-C subfamily guanine-nucleotide exchanger, has dual specificity for Rac1 and Cdc42 and regulates neurite outgrowth. *Exp Cell Res.* 2007; 313:791-804.
- 12) Oikawa R, Nasa Y, Ishii R, Kuwaki T, Tanoue A, Tsujimoto G, Takeo S. Vasopressin V1A receptor enhances baroreflex via the central component of the reflex arc. *European Journal of Pharmacology.* 2007; 558:144-150.
- 13) Hiroshima M, Wang S, Aoyagi T, Oikawa R, Sanbe A, Takeo S, Tanoue A. Vasopressin promotes cardiomyocyte hypertrophy via the vasopressin V1A receptor in neonatal mice. *European Journal of Pharmacology.* 2007; 559:89-97.
- 14) Koshimizu TA, Tanoue A, Tsujimoto G. Clinical implications from studies of alpha adrenergic receptor knockout mice. *Biochem Pharmacol.* 2007 in press.
- 15) Faber J, Szymeczek C, Cotecchia S, Thomas S, Tanoue A, Tsujimoto G, Zhang H. Alpha 1-Adrenoceptor-Dependent Vascular Hypertrophy and Remodeling in Murine

- Hypoxic Pulmonary Hypertension. *AM J PHYSIOL-HEART C*. 2007. In press.
- 1 6) Egashira N, Tanoue A, Matsuda T, Koushi E, Harada S, Takano Y, Tsujimoto G, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M. Impaired social interaction and reduced anxiety-related behavior in vasopressin V_{1A} receptor knockout mice. *Behav Brain Res*. 2007. In press.
- 1 7) Aoyagi T, Birumachi J, Hiroyama M, Fujiwara Y, Sanbe A, Yamauchi J, Tanoue A. Alteration of glucose homeostasis in V_{1A} vasopressin receptor-deficient mice. *Endocrinology*. 2007. In press.
- 1 8) Yamauchi J, Miyamoto Y, Fujiwara Y, Fujita Y, Murabe M, Sanbe A, Tanoue A. Gadd45a, the gene induced by the mood stabilizer valproic acid, regulates neurite outgrowth through JNK and the substrate Paxillin in N1E-115 neuroblastoma cells. *Exp Cell Res*. 2007. In press.
- 1 9) Birumachi JI, Hiroyama M, Fujiwara Y, Aoyagi T, Sanbe A, Tanoue A. Impaired arginine-vasopressin-induced aldosterone release from adrenal gland cells in mice lacking the vasopressin V_{1A} receptor. *Eur J Pharmacol*. 2007. In press.
- 2 0) Murabe M, Yamauchi J, Fujiwara Y, Miyamoto Y, Hiroyama M, Sanbe A, Tanoue A. Estimation of the embryotoxic effect of CBZ using an ES cell differentiation system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; in press.
- 2 1) Hiroyama H, Aoyagi T, Fujiwara Y, Oshikawa S, Sanbe A, Endo F, Tanoue A. Hyperammonemia in V_{1A} vasopressin receptor knockout mice caused by the promoted proteolysis and reduced intrahepatic blood volume. *Journal of Physiology*. In press. 2007.
- 2 2) Hosoda C, Hiroyama M, Sanbe A, Birumachi J, Kitamura T, Cotecchia S, Simpson PC, Tsujimoto G, Tanoue A. Alpha 1-Adrenoceptor-Dependent Vascular Hypertrophy and Remodeling in Murine Hypoxic Pulmonary Hypertension. *AM J PHYSIOL-HEART C*. 2007. In revision.

2. 学会発表

1) 国際学会

- Sanbe A, Murabe M, Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A. Effect of small heat shock proteins on cardiotoxicity induced by CryAB R120G. The 13th Annual Weinstein Cardiovascular Development Conference, May 11-13, St. Petersburg, Florida, (U.S.A.), 2006.
- Sanbe A, Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A. Protective effects of HSP22 on CryAB R120G cardiotoxicity 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto (Japan), 2006.

Aoyagi T, Birumachi J, Hiroyama M, Fujiwara Y, Tanoue A. Study for mechanisms of central feeding regulation mediated by Vasopressin receptor type V1a. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto (Japan), 2006.

Miyamoto Y, Yamauchi J, Wu C, Sanbe A, Mobley W.C., Tanoue A, TrkB binds and tyrosine-phosphorylates Tiam1 leading to activation of Rac1 and induction of lamellipodia formation. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto (Japan), 2006.

Koshimizu T, Kretschmannova K, He M-L, Ueno S, Tanoue A, Yanagihara N, Stojilkovic S.S., Tsujimoto G. Carboxy-terminal splicing enhances physical interactions between the cytoplasmic tails of purinergic P2X receptors. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto (Japan), 2006.

Fujiwara Y, Hiroyama M, Birumachi J, Aoyagi T, Tanoue A. Mutual regulation of vasopressin- and oxytocin-induced glucagon secretion in V1b vasopressin receptor knockout mice. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto (Japan), 2006.

Murabe M, Tanoue A. Analysis of embryotoxicity

induced by antiepileptic drugs (AEDs) using mouse embryonic stem cells differentiation systems. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto (Japan), 2006.

Hiroyama M, Tanoue A. Hypermetabolism of fat in V1a vasopressin receptor knockout mice. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto (Japan), 2006.

Birumachi J, Tanoue A. Analysis for functional roles of vasopressin receptors in growth hormone and aldosterone release. The Endocrine Society's 88th Annual Meeting, June 24, Boston U.S.A. 2006.

Murabe M, Fujiwara Y, Yamauchi J, Sanbe A, Tanoue A. Analysis of embryotoxicity induced by antiepileptic drugs (AEDs) using mouse embryonic stem cells differentiation systems. EuroStemCell International Conference Advances in Stem Cell Research, September 8-10, Lausanne (Switzerland), 2006.

Yamauchi J, Miyamoto Y, Tanoue A, Sanbe A, Shooter E.M., Chan J.R. Ras activation of Rac1 exchange factor Tiam1 mediates neurotrophin-3-induced Schwann cell migration. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting. October 14-18, Atlanta, Georgia. (U.S.A.), 2006.

Miyamoto Y, Yamauchi J, Tanoue A, Sanbe A, Wu C, Mobley W.C. TrkB binds and tyrosine

-phosphorylates Tiam1 leading to activation of Rac1 and induction of changes in cellular morphology. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting. October 14-18, Atlanta, Georgia. (U.S.A.), 2006.

2) 国内学会

山内淳司、宮本幸、田上昭人 末梢神経脱ミエリン病の新規の標的と治療 第79回日本薬理学会年会、3月8日～10日、2006、横浜

三部篤、Jeffrey Robbins、田上昭人 CryAB R120G 心筋症の病態可逆性 第79回日本薬理学会年会、3月8日～10日、2006、横浜

美留町潤一、田上昭人 成長ホルモン分泌に及ぼすバソプレッシン受容体機能の解析 第79回日本薬理学会年会、3月8日～10日、2006、横浜

美留町潤一、藤原葉子、田上昭人 成長ホルモン分泌に及ぼすバソプレッシン受容体機能の解析 第141回日本獣医学会学術集会、3月19日～21日、2006、つくば

山内淳司、宮本幸、三部篤、Jonah R. Chan, Eric M. Shooter、田上昭人 The NT3 receptor TrkC directly phosphorylates and activates the nucleotide exchange factor Dbs to enhance Schwann cell migration. 第29回日本神経科学学会大会、7月19日～21日、2006、京都

青柳利紀、美留町潤一、廣山眞巳、藤原葉子、山内淳司、三部篤、田上昭人 Study for mechanisms of glucose homeostasis mediated by Vasopressin receptor type 1a. アディスポサイエンス研究会、8月19日、2006、大阪

山内淳司、宮本幸、藤原葉子、三部篤、村部麻由、田上昭人 パロプロ酸による新規誘導遺伝子

Gadd45aによる神経分化作用の解析 第33回日本小児臨床薬理学会、11月30日～12月1日、2006、東京

村部麻由、山内淳司、藤原葉子、三部篤、田上昭人 マウス胚性幹細胞分化誘導系を用いたバルプロ酸による発生毒性解析 第33回日本小児臨床薬理学会、11月30日～12月1日、2006、東京
藤原葉子、三部篤、田中芳夫、小池勝夫、辻本豪三、田上昭人 $\alpha 1$ アドレナリン受容体欠損 ($\alpha 1$ ARトリプルKO) マウスの薬物反応性 第16回日本循環薬理学会、12月1日、2006、東京

田上昭人 遺伝子改変動物を用いた循環調節の解明第30回心臓薬理研究会 7月7日 2006年 名古屋

藤原葉子、三部篤、田中芳夫、山内淳司、小池勝夫、辻本豪三、田上昭人 アルファー1A-、1B- および 1D- アドレナリン受容体トリプルノックアウトマウスの血管収縮反応 第80回日本薬理学会年会、3月14日～16日、2007、名古屋

青柳利紀、田上昭人 Alteration of glucose homeostasis in V1a vasopressin receptor-deficient mice. 第80回日本薬理学会年会、3月14日～16日、2007、名古屋

宮本幸、山内淳司、三部篤、田上昭人 TrkB binds and tyrosine-phosphorylates Tiam1 leading to activation induction of neurite outgrowth. 第80回日本薬理学会年会、3月14日～16日、2007、名古屋

三部篤、田中芳夫、藤原葉子、山内淳司、小池勝夫、辻本豪三、田上昭人 Alteration of male sexual function in alpha1A-, 1B- and 1D-adrenergic receptor triple knockout mouse. 第80回日本薬理学会年会、3月14日～16日、2007、名古屋

7、名古屋

廣山眞巳、青柳利紀、藤原葉子、美留町潤一、
Yosuke Shigematsu, Kohji Kiwaki, Ryuji Ta
saki, 遠藤文夫、田上昭人 Hypermetabolism of
fat in V1a vasopressin receptor knockout
mice. 第80回日本薬理学会年会、3月14日～16
日、2007、名古屋

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル(小伝馬町駅前)4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社